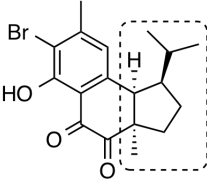
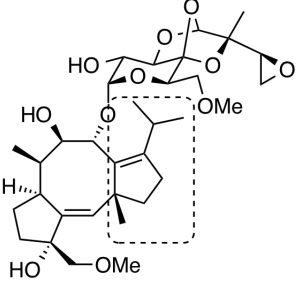
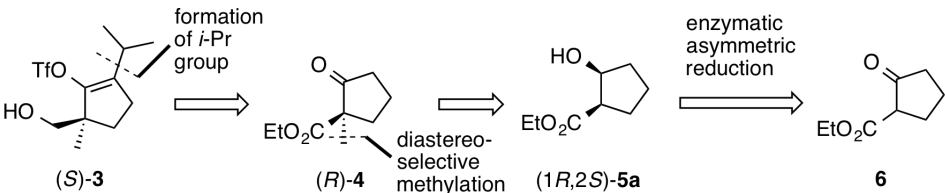


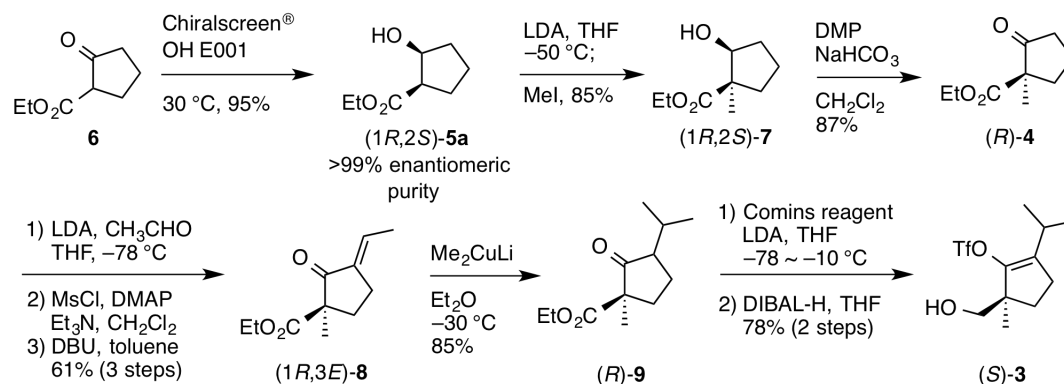
別表5
(3)

主 論 文 要 旨

No.1

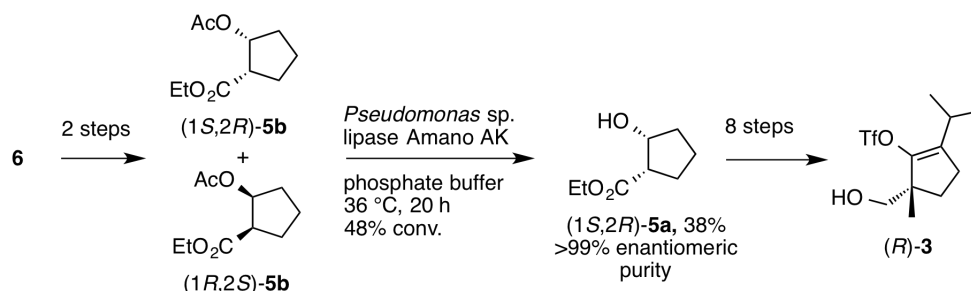
報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	桑田 和明
主 論 文 題 名： 酵素触媒を活用した新規五員環キラル合成中間体の創製と天然物合成への応用			
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景・目的】</p> <p>自然界から有用な生物活性を有する二次代謝産物としてさまざまな有機化合物が単離され、医薬のシーズとして利用、期待されている。生合成に起因する共通骨格と、多様な立体化学および官能基を併せ持つ天然物を効率的に化学合成するには、共通性・汎用性の高い合成中間体を設計・合成することが望ましい。</p> <p>本研究では、多数のテルペノイドに見出される部分構造である、イソプロピル基およびメチル置換第四級不斉炭素を有する五員環部位に着目した。興味深いことに、この五員環部位のメチル置換第四級不斉炭素に関し、両鏡像異性体がともに天然物の構造中に見出されている。例えば、ハミゲラン B (1) のようにメチル基が紙面奥側に位置する化合物に対し、コチレニン A (2) に代表される化合物は紙面手前側にメチル基が置換されている。この五員環部位を合成中間体として設計、両鏡像体ともに調製法を確立し、天然物の合成に応用することとした。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>hamigeran B (1)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>cotylenin A (2)</p> </div> </div> <p>【五員環キラル合成中間体の創製】</p> <p>上述した五員環構造を有する合成中間体として、アルケニルトリフラート 3 を設計した (Scheme 1)。アルケニルトリフラート部位では遷移金属触媒を用い炭素-炭素結合形成が可能であり、第一級アルコールは適宜保護や酸化度の調整が可能であるため、3 は合成中間体として利用可能な範囲が広いと考えた。</p> <p>片方の鏡像異性体である (<i>S</i>)-3 の合成計画を以下に示す。目的の (<i>S</i>)-3 はケトン (<i>R</i>)-4 へのイソプロピル基導入を経て合成することとし、第四級不斉炭素はヒドロキシエステル (<i>1R,2S</i>)-5 の立体選択的メチル化で構築しようと考えた。本合成では、(<i>1R,2S</i>)-5 をいかに鏡像体純度よく合成するかが鍵である。そこで、酵素触媒が有する高い立体選択性を利用し、ケトエステル 6 の不斉還元で (<i>1R,2S</i>)-5 を得ることとした。</p> <div style="text-align: center;">  <p>Scheme 1</p> </div> <p>カルボニル還元酵素スクリーニングキットである Chiralscreen[®] OH で 6 の還元を検討し、望む立体選択性と高い反応性を示す酵素として E001 を選抜した (Scheme 2)。高い鏡像体純度で得た (<i>1R,2S</i>)-5a に対し、ジアステレオ選択的メチル化で望む立体化学を有する第四級不斉炭素を構築した。ついで (<i>1R,2S</i>)-7 の第二級アルコールを</p>			

酸化後、ケトン (*R*)-**4** の交差アルドール縮合でエノン (*1R,3E*)-**8** を合成した。さらに、有機銅試薬の 1,4-付加でイソプロピル基を構築し、最後にケトン (*R*)-**9** のエノールトリフルリ化およびエステルの還元で五員環合成中間体 (*S*)-**3** の合成を通算収率 32% で達成した。



Scheme 2

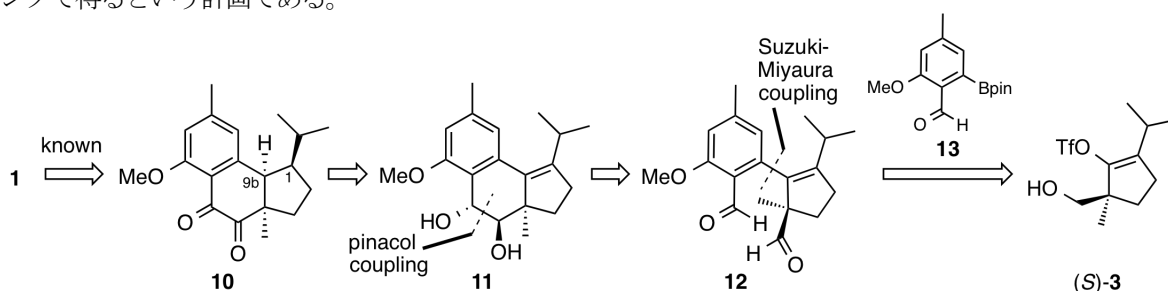
背景で述べたように、もう一方の鏡像異性体にあたる (*R*)-**3** の合成も求められる。しかし、鍵となる (*1S,2R*)-**5a** は酵素触媒によるケトン **6** の不斉還元のスクリーニングを経ても効率よく得ることはできなかった。そこでリパーゼ触媒による加水分解を用いたラセミ体アセタートの速度論的分割を活用した (Scheme 3)。ケトエステル **6** を 2 工程でラセミ体アセアート (*1R,2S*)-**5b** および (*1S,2R*)-**5b** に導き、*Pseudomonas* sp. 由来のリパーゼで加水分解したところ、目的とする (*1S,2R*)-**5b** を高い鏡像体純度で得ることに成功した。このものを (*S*)-**3** の合成と同様の 8 工程で五員環中間体 (*R*)-**3** へ導いた。



Scheme 3

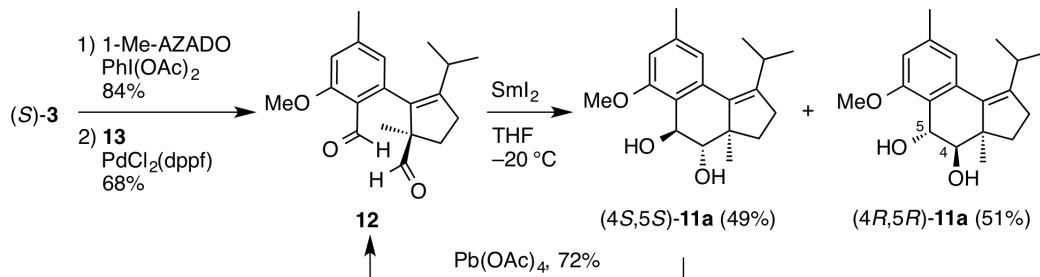
【ハミゲラン B の合成】

前節において調製法を確立した五員環中間体 (*S*)-**3** をハミゲラン B (**1**) の合成に応用することとした。以下に合成計画を示す (Scheme 4)。ハミゲラン B (**1**) は既報の全合成中間体であるジケトン **10** から導くことができる。C1・C9b 位の立体化学は **11** の立体選択的な接触還元で制御しようと考えた。三環性骨格はジアルデヒド **12** の分子内ピナコールカップリングで構築することとし、**12** は芳香族ボロン酸エステル **13** と (*S*)-**3** の鈴木-宮浦カップリングで得るという計画である。



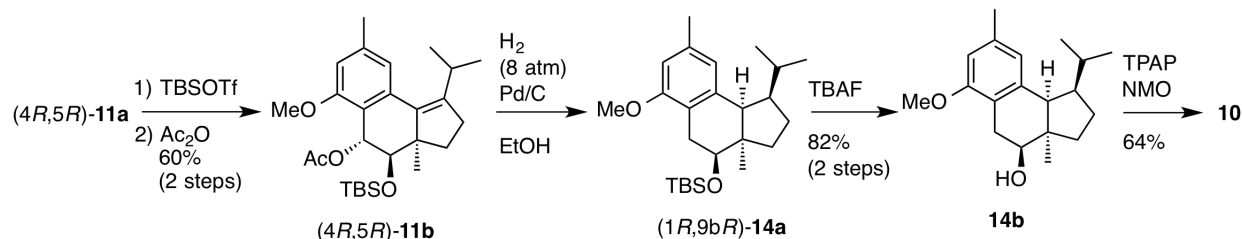
Scheme 4

アルコール (*S*)-**3** を酸化後、**13** との鈴木カップリングで **1** の全炭素原子を備えたジアルデヒド **12** を合成した (Scheme 5)。続くヨウ化サマリウムによる分子内ピナコールカップリングは円滑に進行し、ジオール (*4R,5R*)-**11a** および (*4S,5S*)-**11a** がほぼ定量的に得られた。これらを分離後、立体化学的考察に基づき (*4R,5R*)-**11a** のみを合成に利用することとし、(*4S,5S*)-**11a** は四酢酸鉛を用いる酸化開裂で **12** へ戻し合成中間体として再利用した。



Scheme 5

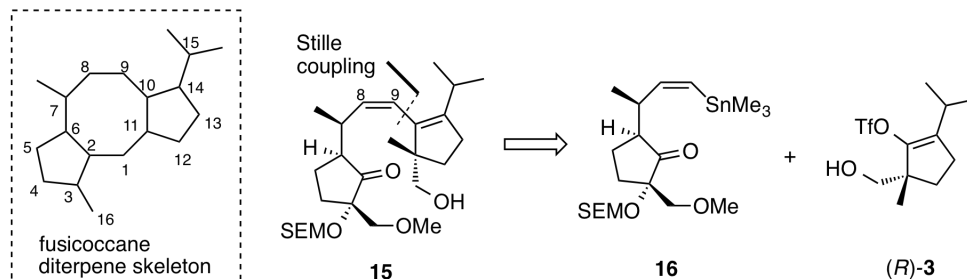
得られた (*4R,5R*)-**11a** を TBS 基およびアセチル基で位置選択的に保護した後、(*4R,5R*)-**11b** を接触還元したところ、ベンジル位の脱酸素を伴いつつ水素付加は完全な面選択性で進行し、望む立体化学を有する (*1R,9bR*)-**14a** が単一の立体異性体として得られた (Scheme 6)。TBS 基を除去した後、**14b** の第二級アルコールをベンジル位と同時に酸化し、標的化合物として設定したジケトン **10** を合成、以上によりハミゲラン B (**1**) の形式全合成を達成した。



Scheme 6

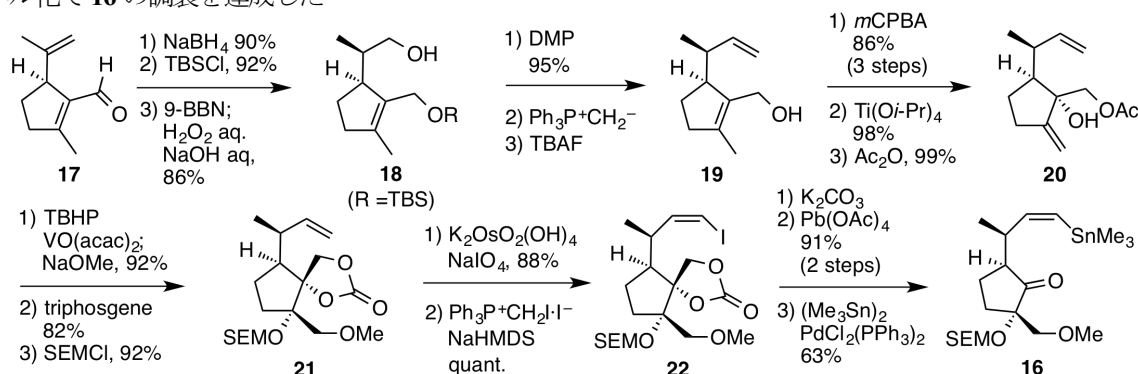
【フシコッカンを有する化合物の合成研究】

フシコッカンはジテルペンの基本骨格の一つであり、背景に示したコチレニン A (**2**) などを含む天然物が知られている。本骨格は化学合成困難な 5-8-5 員環および複数の不斉中心を有し、これまで多くの有機合成化学者がその構築に取り組んできた。著者は、フシコッカ構築に有用と考えられる 1,2-セコフシコッカ **15** の合成を検討することとした (Scheme 7)。骨格の一部として (*R*)-**3** を活用し、ジエン **15** は、ビニルスズ **16** を用いる Stille カップリングで得ることとし、**16** は既知のアルデヒド **17** から調製しようと考えた。



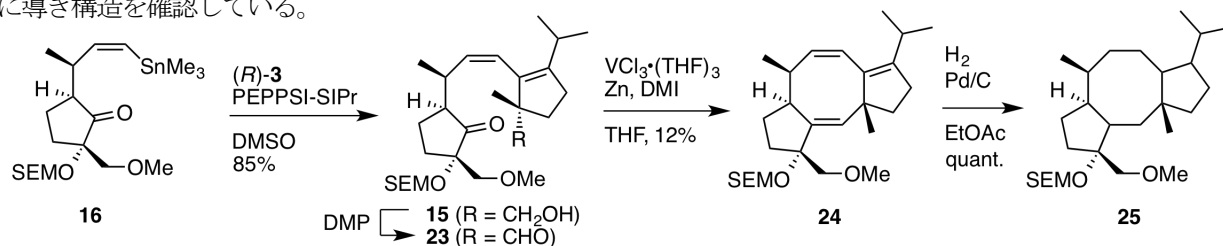
Scheme 7

ビニルスズ **16** の合成を Scheme 8 に示す。 **17** が有するアルデヒドの還元とヒドロキシ基の保護、ヒドロホウ素化・酸化で得られたアルコール **18** を、Dess-Martin 酸化、 Wittig 反応による増炭、 TBS 基の除去でアルコール **19** に変換した。続いて **19** を *m*CPBA によるエポキシ化とアリルアルコールへの異性化で **20** へ導いた。アリルアルコール **20** をエポキシ化と開環でトリオールへ変換し、環状炭酸エステル **21** として保護した。末端アルケンの酸化開裂および Wittig 反応で *cis*-ヨウ化ビニル **22** を得、ジオールの酸化開裂によるケトンの導入とパラジウム触媒を用いるスタンニル化で **16** の調製を達成した



Scheme 8

鍵段階として、 **16** と (*R*)-**3** の Stille カップリングを検討した (Scheme 9)。触媒をさまざま探索した結果、*N*-ヘテロサイクリックカルベンを配位子とするパラジウム触媒が有用であり、PEPPSI-SIPr を用い収率 85% で標的化合物である **15** を得ることに成功した。このものは分子内環化によるフシコカン骨格への誘導が可能であり、低原子価パラジウムを用いる条件で 5-8-5 員環を有するトリエン **24** を得た。トリエン **24** は不安定であったため、接触還元で **25** に導き構造を確認している。



Scheme 9

【結論】

酵素触媒の活用により、合成中間体 **3** を両鏡像異性体ともに高い鏡像体純度で合成した。新規五員環合成中間体である (*S*)-**3** および (*R*)-**3** から、それぞれハミゲラン B (**1**) の形式全合成およびフシコカン骨格 (**24**) の合成を達成し、酵素触媒による不斉還元・速度論的光学分割と有機合成を組み合わせるアプローチの有用性を示した。

【主論文に関する原著論文】

- 1) K. Kuwata, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, Chemo-enzymatic synthesis of (*R*)-5-hydroxymethyl-2-isopropyl-5-methylcyclopent-1-en-1-yl trifluoromethylsulfonate, a chiral building block for multicyclic terpenoids, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 964-968. If: 2.126
- 2) K. Kuwata, K. Hanaya, S. Higashibayashi, T. Sugai, M. Shoji, Synthesis of the 1,2-seco fusicoccane diterpene skeleton by Stille coupling reaction between the highly functionalized A and C ring segments of cotylenin A, *Tetrahedron* **2017**, 73, 6039-6045. If: 2.651
- 3) K. Kuwata, R. Fujita, K. Hanaya, S. Higashibayashi, T. Sugai, Formal total synthesis of (–)-hamigeran B starting from a chemo-enzymatically prepared building block with quaternary chiral center, *Tetrahedron* in press, DOI: 10.1016/j.tet.2017.12.054. If: 2.651

【参考論文】

- 1) K. Kuwata, M. Suzuki, Y. Inami, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, Streoselective synthesis of scyphostatin hydrophilic moiety, *Tetrahedron Letters*, **2014**, 55, 2856-2858.
- 2) 古田未有、桑田和明、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威、酵素を用いて鏡像異性体を分ける、創る、速度論的分割の力、生物工学会誌、**2014**, 92, 298-302.